Lane Medical Library

Aus dem pathologischen Institut zu Kiel.

Ein Fall

von

primärem Leberkrebs.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medizinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Otto Nölke,

approb. Arzt aus Hannover.

Kiel, 1894.

Druck von A. F. Jensen.

Aus dem pathologischen Institut zu Kiel.

Ein Fall

von

primärem Leberkrebs.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medizinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Otto Nölke,

approb. Arzt aus Hannover.

Kiel, 1894.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 36.

Rectoratsjahr 1894/95.

Referent: Dr. **Heller.**

Zum Druck genehmigt:

17. VII. 94.

Quincke,
z. Z. Dekan.

Das primäre Carcinom der Leber wurde von den älteren Pathologen für ein recht häufiges Vorkommnis gehalten. Erst die genauere Kenntnis von dem Wesen der Carcinome überhaupt und ihrer Entwicklung ermöglichte eine Unterscheidung unter den so oft gefundenen krebsigen Erkrankungen dieses Organes und führte zu der Überzeugung, dass nur ein kleiner Bruchteil derselben in Wahrheit von Elementen des Lebergewebes selbst seinen Ausgang nimmt. Wie selten die in Rede stehende Erkrankung zur Beobachtung kommt, zeigt u. a. eine Mitteilung von Hansemann,[1]) der bei seinen Nachforschungen in den Sektionsprotokollen des Berliner Pathologischen Instituts vom Jahre 1870—1889 unter 258 Leberkrebsen nur 6 wirklich primäre (davon 4 ganz sicher) erwähnt fand.

Dass in der That eine primäre Krebsbildung in der Leber vorkommt, wurde zuerst von Naunyn[2]) im Jahre 1866 nachgewiesen, und es konnte seither diese Beobachtung wiederholt von anderen Untersuchern bestätigt werden. Den Ausgangspunkt der Krebsentwickelung fand man in den meisten Fällen in adenomartigen Bildungen. Birch-Hirschfeldt[3]) wenigstens sagt über diesen Punkt: »Wenn auch die Entwickelung dieser seltenen primären Leberkrebse noch nicht genügend in ihren Einzelheiten verfolgt worden ist, so können wir doch mit ziemlicher Gewissheit annehmen, dass der erste Anfang des Drüsenzellenkrebses der im Vorhergehenden beschriebenen Adenombildung, der knotigen Hyperplasie entspricht. — — Auch bei den Gallengangskrebsen entspricht das erste Stadium der Wucherung dem eben beschriebenen Leberadenom vom Bau schlauchförmiger Drüsen.« — In der That ist es nur eine beschränkte Anzahl von Fällen — ich

[1]) Über den primären Krebs der Leber. Berl. klin. Wochenschrift 1890.
[2]) Reichert und Du Bois-Reymond. Archiv 1866.
[3]) Lehrbuch der pathol. Anatomie. 2. Aufl.

konnte aus der mir zugänglichen Literatur im ganzen 6 zusammenstellen —, in denen sich ein anderer Entwicklungsmodus beobachten liess, nämlich eine direkte Umwandlung der Leberzellen in Krebszellen.

In Rücksicht auf die grosse Seltenheit dieses Befundes erlaube ich mir, einen im hiesigen pathologischen Institut zur Sektion gekommenen Fall von primärem Leberkrebs, der sich nach seiner Entstehungsart letzterer Gruppe anreiht, zu veröffentlichen.

Es sei mir gestattet, die früheren Beobachtungen eines solchen Vorganges, die zum Teil in manchen Einzelheiten von den meinigen abweichen, zum Zweck des Vergleiches voranzustellen.

Schon Naunyn,[1]) der im übrigen in seinem Falle die Entstehung des Krebses auf eine Wucherung der Gallengangsepithelien zurückführen konnte, bemerkte an einzelnen Stellen seiner Präparate einen direkten Übergang des Lebergewebes in die Knoten der Neubildung und es schien ihm an solchen Übergangsstellen, als ob die Leberzellen unter Vergrösserung ihres Kernes und Aufhellung des hier stark körnig getrübten Zellinhalts zu Zellen des Neoplasma würden.

Indessen gelang es Fetzer[2]) zuerst, mit Sicherheit diese Umbildung der Leberzellen in Carcinomzellen zu verfolgen. Es fanden sich in seinen Präparaten ebenfalls Übergangsstellen des Krebses in normales Gewebe. Er sah an solchen Stellen 3—6 oder mehr Leberzellenbalken nebeneinander, deren Zellen zunächst von normaler Grösse und in einfacher Reihe nebeneinander gelagert waren. Gegen das Krebsgewebe hin zeigten sich die letzteren teils aufgebläht, teils in doppelter Reihe gelagert, dabei von schwächerer galliger Färbung als die normalen Zellen. Die breiteren Balken nehmen allmählich mehr rundliche Form an, und in diesen rundlichen Haufen waren die Zellen vielfach wie Cylinderepithel gelagert, liessen indessen kein Lumen frei. Die Zellgrenzen verwischten sich sodann, es trat Verschmelzung zu grösseren Protoplasmaklumpen und neue Gruppirung des Protoplasma um Kerne herum ein, die vermutlich von den Leberzellen stammten. Es führte dieser Vorgang zur Bildung kleiner Zellen von verschiedener Form, die schon Krebszellen waren und in einem faserigen Stroma eingeschlossen waren.

[1]) l. c.

[2]) Diss. Tübingen 1868.

Eine ähnliche Darstellung der Umbildung der Leberzellen giebt Wulff. [1]) Er fand die Leberzellenbalken gegen die Geschwulst hin verbreitert; die gelbliche Farbe der Leberzellen wurde allmählich heller, die Kerne vergrösserten sich und nahmen allmählich ganz die Beschaffenheit der Krebszellenkerne an. Es fand dann Kernteilung statt, sodass 2 oder 3 oder auch noch mehr Kerne der Art, entsprechend der Anordnung der Zellen in den Leberzellenbalken, nebeneinander lagen. An vielen Stellen bemerkte man weiter noch, dass diese so angeordneten und aufgehellten Protoplasmamassen, wo sie an Farbe schon den Krebszellen glichen, Andeutungen von neugebildeten Zellengrenzen zeigten. Diese neuen Zellen, kleiner als die vorhandenen Leberzellen der Umgebung, enthielten einerseits die beschriebenen modificirten Kerne; andererseits traten sie anfänglich ohne bemerkbaren Kern als helle granulirte Massen auf, die dann erst weiter vorgerückt gegen das Krebsgewebe hin einen Kern erkennen liessen.

Fast ebenso schildert Meyer [2]) den betreffenden Vorgang. Derselbe beobachtete zunächst ebenfalls Vermehrung der Kerne und Vergrösserung der Leberzellen, und infolgedessen Verbreiterung der Zellbalken. Im weiteren verloren sich dann die Umrisse der Leberzellen und es entstand ein gleichmässiger Protoplasmaklumpen mit einer Anzahl von Kernen. Die vorhandenen Kerne vermehrten sich, um die neuen Kerne herum entstand neues Protoplasma und es bildeten sich neue Grenzlinien. Schliesslich lagerten sich die Zellen kreisförmig wie die Epithelien eines Drüsenschlauchs um ein centrales Lumen.

Als 4. Beobachtung schliesst sich den bisherigen diejenige von Rohwedder [3]) an. Bei den Knoten, welche noch im Zusammenhange mit dem Lebergewebe standen, liess sich verfolgen, wie von einer Rundzellenansammlung an der Grenze der beiden Gewebe Ausläufer zwischen die einzelnen Elemente der Leberzellenreihen eindringen und solche dadurch loslösen aus ihrem Verbande. Solche Zellen hatten im grossen und ganzen ihre frühere Anordnung, doch unterschieden sie sich von den gewöhnlichen Leberzellen dadurch, dass ihre Färbung heller, ihre Grenzen

[1]) Diss. Tübingen 1876.
[2]) Diss. Berlin 1882.
[3]) Diss. Kiel 1888.

undeutlich waren. Vereinzelt fand man neben diesen Elementen sehr grosse Zellen mit einer grossen Anzahl dunkelroter Kerne, die Verfasser als Riesenzellen bezeichnet. Um diese grossen Zellen herum lagen in unregelmässiger Anordnung zahlreiche sehr viel kleinere, deren relativ umfangreicher Kern von einem schmalen Saum matt granulirten Protoplasmas umgeben war. Diese Zellenanhäufungen waren durch ein feines Netzwerk von Bindegewebe unter einander getrennt. Verfasser sieht diese Stellen als Bildungsstätten der Krebszellen an. Die zuletzt beschriebenen Zellen sollen unter Zunahme des Protoplasmas, das gleichzeitig hellere Färbung annimmt, allmählich das Aussehen der älteren Krebszellen annehmen. Die von den zuletzt erwähnten Autoren beschriebenen Protoplasmamassen sieht Verfasser als identisch mit den von ihm als Riesenzellen bezeichneten Bildungen an.

Von den bisher angeführten, vielfach übereinstimmenden Befunden unterscheidet sich in mancher Beziehung ein von Perls[1]) mitgeteilter Fall. Perls beobachtete reichliche periportale Bindegewebswucherung, von der aus zahlreiche Ausläufer zwischen die Leberzellen in die äussere Schicht der Acini eindringen. In der Nähe der Krebsknoten werden diese Wucherungen immer reichlicher und ausgedehnter und am Rande der makroskopisch ohne Grenze in das Lebergewebe übergehenden Tumoren werden namentlich die zwischen die Leberzellen sich eindrängenden Züge immer breiter und dichter. Unregelmässig zwischen und neben grösseren und kleineren von ihnen abgeschnürten Haufen von Leberzellen liegen hier kleine, ebenfalls von ihnen eingefasste Hohlräume, erfüllt mit 4—10 Zellen, die sich von den Leberzellen deutlich unterscheiden lassen. Sie sind ganz matt granulirt, etwas kleiner, mehr rundlich, nicht gallenpigmenthaltig, ohne Contour und enthalten scharf contourirte und im Verhältnis viel grössere Kerne als die Leberzellen. Diese offenbar schon als Carcinomzellen anzusehenden Zellen liegen meistens dicht aneinander und die Grenzen der Einzelindividuen sind dann gewöhnlich verwischt. In vielen Alveolen aber sieht man neben den Carcinomzellen einzelne wohlerhaltene Leberzellen. Auch in den Alveolen der ausgebildeten Krebsknoten sieht man zuweilen einzelne unregelmässig geformte, namentlich in die Länge gezogene Leberzellen und diese bilden in manchen Alveolen eine selbst mehrfache Randschicht. — Ebenso

[1]) Virchow's Archiv Bd. 56.

war an dem Rande der Knoten der Übergang von durch die Bindegewebswucherung abgeschnürten Leberzellenhaufen zu Carcinomalveolen deutlich ausgesprochen. — Was den feineren Vorgang der Umbildung der Leberzellen in Carcinomzellen betrifft, so konnte Verfasser weder einleitende Hypertrofie der Leberzellen, noch dem Auftreten der Carcinomzellen vorausgehendes Erscheinen trüber, rundlicher, kern- und farbloser Protoplasmamassen konstatiren, sondern er nimmt mit Naunyn an, dass die Leberzellen unter Vergrösserung ihres Kernes und Aufhellung des stets stark körnig getrübten Zelleninhalts zu Zellen des Neoplasma werden.

Schliesslich fand ich noch einen genauer beschriebenen Fall dieser Entwicklung des Krebses von Harris[1]) veröffentlicht. Derselbe glaubt durch das Verhalten der Leberzellen zu einem Pigment, welches dieselben enthielten, beweisen zu können, dass man es im vorliegenden Fall mit der Transformation der Leberzellen in solche des Krebses zu thun hatte. An solchen Stellen des Leberparenchyms nämlich, welche die Neubildung unmittelbar umgeben, hatte sich eine beträchtliche Menge von Pigment angesammelt, bestehend aus kleinen kugelförmigen Teilchen, welche gewöhnlich in Streifen an der Seite von Blutgefässen entlang liefen. Der Krebs selbst war frei von diesem Pigment. Die Leberzellen waren von unregelmässiger Form, mit körnigem Inhalt; viele enthielten eine beträchtliche Menge gelblich braunen Pigments. Nicht alle waren in dieser Art pigmentirt, doch waren hier und dort verschieden grosse Gruppen pigmentirter Zellen zu finden. Diese Pigmentirung schien eine regressive Veränderung zu sein. — Zarte Bänder von Bindegewebe streckten sich von der völlig entwickelten krebsartigen Neubildung aus, verflochten sich zwischen die pigmentirten Zellen, diese in Massen von 2, 3 oder mehr umgebend und auf diese Weise die Formation einer Krebsalveole andeutend. Zwischen der auf diese Weise präformirten kleinen Alveole, welche deutlich pigmentirte Leberzellen enthält, und der vollständigen Krebsalveole fand eine allmähliche Veränderung statt. In der ersteren konnte Teilung von Leberzellen beobachtet werden, und während die Anzahl der Zellen in jeder Alveole eine grössere wurde, verringerte sich die Anzahl der pigmentirten, bis zuletzt die Alveole nur pigmentlose Zellen enthält.

[1]) Virchow's Archiv Bd. 100.

Ich komme nunmehr zur Besprechung des uns vorliegenden Falles.

Es handelte sich um eine 56jährige Frau, welche vom 7. XII. 92 bis zum 29. XII. 92 in der hiesigen Klinik behandelt war. Nach dem klinischen Befunde hatte man einen primären Krebs der Gallenblase mit sekundären Knoten in der Leber angenommen. Der Tod war am 29. XII. abends unter den Symptomen der Herzschwäche eingetreten.

Bei der Sektion[1]) am 30. XII. fand sich folgendes.

Wesentlicher Befund: Starker primärer Leberkrebs, starke alte Leberkirrhose mit grosser Schnürfurche, Erweiterung der Gallenblase. Milzschwellung. Grosse linksseitige Hydronefrose. Ascaris, Trichocefalus.

Der ausführliche Befund der Bauchsektion lautet:

Bauchdecken ausgedehnt, ziemlich schlaff. In der Höhle reichliches klares Serum. Leber sehr gross, durch eine breite Schnürfurche der rechte Lappen nach unten bis unter die Darmbeinschaufel verlängert. Die Leber misst von oben nach unten 24 cm, von links nach rechts ebenfalls 24 cm, im grössten Dickendurchmesser des rechten Lappens oben 8 cm, in der Gegend der Darmbeinschaufel 7 cm. Die Oberfläche teils dunkelgraurot, uneben, feinböckerig, teils von sehr zahlreichen groben bis kleinkirschgrossen Höckern überragt. Auf dem Durchschnitt das Lebergewebe sehr fest, sehnig zu schneiden, sehr derb anzufühlen, doch ziemlich glatt, graurot, durchsetzt von zahlreichen rundlichen, teils grauweisslichen, teils graurötlichen, teils trübe gelben Herden. In dem nach unten gedrängten Abschnitt des rechten Lappens sind diese trüben gelben Herde teils rundlich, teils ganz unregelmässig, zum Teil sehr lang hingezogen. Gallenblase weit, den Leberrand überragend. Milz 13½ cm lang, 8 cm breit, bis 5 cm dick; Kapsel mit schwieliger Verdickung. Auf dem Durchschnitt Substanz zäh, ziemlich dunkelgraurot. Magen eng kontrahirt, enthält mässige Mengen galliger dünner Flüssigkeit; Schleimhaut sehr blass. Dünndarm weit, enthält reichlichen, dünnen galligen Speisebrei und eine Anzahl Spulwürmer. Schleimhaut meist mässig gerötet, nur nach unten etwas stärker gerötet und leicht ödematös. Dickdarm ziemlich stark ausgedehnt. Coecum frei beweglich. Das aufsteigende Colon sehr kurz, wagerecht nach unten gedrängt.

[1]) S.-No. 543. 1892.

Das Quercolon links stark nach vorne gehoben, durch einen grossen, die linke Nierengegend einnehmenden Tumor. Die Flexura sinistra ganz nach links und aussen unterhalb der falschen Rippen liegend. Im Coecum breiiger Koth und eine Anzahl Trichocefalen. Nach Wegnahme der Därme zeigt sich der untere horizontale Schenkel des Duodenum nach vorn und oben geschoben durch den vorher genannten Tumor. Derselbe misst in der Länge 14 cm, in der Breite circa 10 cm. Über dem Scheitel desselben ist der Schwanz des Pankreas befestigt. Beim Anschneiden erweist sich der Tumor als eine Hydronefrose, welche circa 1 Liter einer braunroten, mit bräunlichen Bröckeln gemischten Flüssigkeit enthält. Die Innenfläche der stark erweiterten Nierenbecken — und Kelche ist in geringem Umfang blassgraurot, grösstenteils eigentümlich trübe, schmutziggelb infiltrirt und stellenweise sehr dicht rot und dunkelschmutzig braun gefärbt. Der Ureter geht nahe dem unteren Ende des Sackes als eine enge schlitzförmige Öffnung ab. Er verläuft zuerst an der vorderen Fläche des Sackes in der Länge von 4 cm nach aussen, wendet sich dann plötzlich nach unten. Die Nierensubstanz von unten nach oben zunehmend breit; oben die Corticalis bis zu 1 cm dick, die Nierensubstanz bis zu 3 cm dick. Das Nierengewebe dunkelgraurot, stellenweise etwas streifig trübe. Die rechte Niere etwas gross, Kapsel sehr fest haftend, Oberfläche mit deutlicher embryonaler Lappung und einzelnen Cysten; Substanz sehr derb, auf dem Durchschnitt ziemlich dunkelgraurot und trübe.

Die übrigen Organe, deren sonstige pathologische Veränderungen uns hier nicht interessiren, waren frei von Geschwulstbildung.

Aus den verschiedensten Teilen der Leber wurden würfelförmige Stücke entnommen und in Alkohol gehärtet; die von diesen hergestellten Schnitte wurden in Lithionkarmin gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung der Präparate bestätigt zunächst die bei der Sektion gestellte Diagnose. In fast allen der untersuchten Schnitte finden sich Durchschnitte der erwähnten knötchenförmigen Neubildung, welche fast überall denselben Bau und denselben Zellinhalt erkennen lassen. Durch mehr oder weniger derbe Bindegewebszüge von dem umgebenden Lebergewebe abgegrenzt — bis auf einige später zu besprechende Ausnahmen —, enthalten sie in ihrem Inneren ein bindegewebiges

Stroma von alveolärer Anordnung. Die Alveolen sind erfüllt von ganz unregelmässig angeordneten Haufen epithelialer Zellen von verschiedener Form und Grösse, im allgemeinen den Leberzellen ähnlich. Die meisten derselben sind grösser als letztere, zeigen im Gegensatz zu dem von Gallenpigment gelblich gefärbten Protoplasma derselben ein ganz helles Aussehen. Sie erscheinen dabei gequollen, sodass ihre Umrisse meist undeutlich sind. Von dem matt gefärbten Protoplasma heben sich die im Vergleich zu den Leberzellenkernen sehr grossen, blass rötlich gefärbten Kerne mit scharfer Umgrenzung ab. Die Form derselben ist meist rundlich, ihre Zahl oft vermehrt.

Die Form der Alveolen ist auf den Flächenschnitten sehr mannigfaltig, wir finden sie bald rundlich oder oval, bald länglich, schmal, nur wenige Zellreihen enthaltend. Von ihrer bindegewebigen Umgrenzung aus ziehen sich oft noch feine Fasern zwischen die Zellhaufen.

Das Lebergewebe zeigt sich, besonders in der Umgebung der grösseren Knoten und zwischen solchen, von den wuchernden Krebsmassen verdrängt. Die radiäre Anordnung der Leberzellenbalken in den Acinis ist verloren gegangen, die Zellreihen sind teilweise concentrisch um die Knoten herum gelagert, die einzelnen Reihen dicht aneinander gedrängt. Die Zellen selbst sind an solchen Stellen platt, beinahe spindelförmig. Erst in weiterer Entfernung von dem Krebsgewebe nehmen sie ihr normales Aussehen wieder an.

Indessen nicht alle Teile der Neubildung lassen, wie oben schon erwähnt, diese scharfe Abgrenzung gegen das Lebergewebe erkennen; vielmehr finden sich in verschiedenen der Präparate Stellen, an denen man einen Übergang durchaus nich komprimirten und atrofirten Lebergewebes in ein Gewebe beobachten kann, welches sich in keiner Beziehung mehr von dem der beschriebenen fertigen Krebsknoten unterscheidet. Es sind dieses die Stellen, an denen man die Entwicklung des Carcinoms in diesem Falle verfolgen kann; sie beweisen damit gleichzeitig die schon durch den Sektionsbefund sicher gestellte primäre Natur dieser Neubildung. Die nähere Beschreibung dieses sehr interessanten Vorgangs verschiebe ich bis zum Schluss des mikroskopischen Befundes.

Es findet sich dann ferner in allen Präparaten, auch in denjenigen, welche von Geschwulstbildung völlig frei sind, eine er-

hebliche Bindegewebswucherung. Die Kapsel der Leber ist stark verdickt, in Begleitung der Pfortaderäste erstrecken sich breite Züge sehr derber Fasern mit spärlichen länglichen Kernen. Schmälere Streifen dringen von hier aus in die Zwischenräume der Leberacini hinein und umgrenzen auf solche Weise kapselartig bald einzelne, bald Gruppen von solchen. An vielen Stellen hat sich die Wucherung vom Rande der Leberläppchen aus auch zwischen die Zellreihen fortgesetzt und dadurch verschieden grosse Abschnitte der Läppchen aus dem Zusammenhang herausgedrängt. An anderen Stellen sehen wir diesen Vorgang eben erst angedeutet; es ziehen feine Streifen frischeren Bindegewebes, kenntlich durch Anhäufung zahlreicher kleiner, lebhaft rot gefärbter Kerne von der Periferie des Acinus quer durch die Zellreihen hindurch. Es führt diese Wucherung schliesslich zur Abschnürung ganz unregelmässiger Reihen und Gruppen von Leberzellen, die überall zerstreut innerhalb der Bindegewebsmassen liegen. In einzelnen Teilen der Präparate hat sich die Bindegewebswucherung innerhalb der Acini derartig ausgebreitet, dass die Leberzellen einzeln oder in kleinen Gruppen in einem Maschenwerk von breiten Bindegewebszügen gelagert sind.

Die Zellen des Leberparenchyms zeigen in diesen Teilen ein sehr wechselndes Verhalten. In den in ihrer Form noch erhaltenen Leberläppchen und auch in den grösseren abgeschnürten Teilen derselben finden wir die Zellen meist regelmässig angeordnet, mit tief gelb gefärbtem Protoplasma und wohl erhaltenen, dunkelrot gefärbten, rundlichen Kernen, dabei häufig von auffallender Grösse. Eine Ausnahme machen nur, wie oben schon erwähnt, die in der unmittelbaren Umgebung des Krebsgewebes liegenden Acini. Im Gegensatz dazu sind die von dem indurirten Bindegewebe fest eingeschlossenen Zellen klein, meist schmal, länglich ausgezogen, ihr Protoplasma stark körnig granulirt, ihre Kerne klein, weniger lebhaft gefärbt als bei den normalen Zellen.

Innerhalb des interacinösen Bindegewebes finden wir weiter eine grosse Anzahl neugebildeter Gallengänge, schmale Kanälchen mit engem Lumen, bald als lange gerade Schläuche, bald vielfach gewunden und verästelt verlaufend. Ausgekleidet sind sie von einem einfachen hohen Cylinderepithel, dessen Zellen sich von den Leberzellen meist deutlich unterscheiden. Viel kleiner als letztere besitzen sie ein schwach gelblich gefärbtes Protoplasma

mit verhältnismässig grossem, sehr lebhaft gefärbtem Kern. Nur an einzelnen Stellen scheinen solche Gebilde in innerhalb der Bindegewebsmassen liegende Reste von Leberzellenbalken überzugehen. Ein Zusammenhang dieser stets vom Bindegewebe eingeschlossenen Schläuche mit den Krebsknoten ist nirgends zu beobachten.

Wir kommen schliesslich zu der Besprechung der schon erwähnten Übergangsstellen von Lebergewebe in Krebsgewebe. Es handelt sich dabei einmal um Teile der Neubildung, welche in ihrer Hauptmasse ganz den fertigen Krebsknötchen gleichen. Wir finden dieselben Nester epithelialer Zellen in einem alveolären bindegewebigen Stroma, umgeben von einer derberen bindegewebigen Kapsel. Nur an einer Stelle ihrer Periferie lassen sie diese scharfe Abgrenzung gegen das Lebergewebe vermissen. Es zeigt sich hier eine Lücke in der Umgrenzung der Knötchen, die Zellen, welche meist noch das Aussehen der Krebszellen haben, sind teilweise noch nicht in Alecolen eingeschlossen, sondern in unregelmässigen Haufen zusammen gelagert. An anderen Stellen finden wir überhaupt noch keine eigentliche Knötchenbildung, sondern wir sehen wenige mit Krebszellen ausgefüllte alveoläre Hohlräume inmitten eines grösseren Abschnitts noch ziemlich gut erhaltenen Lebergewebes liegen. Nirgends sind diese Bildungen von letzterem scharf abgegrenzt; sondern eine breitere Schicht mannigfach veränderter Zellen vermittelt, wie auch bei den eben erwähnten, fast völlig ausgebildeten Knötchen, einen ganz allmählichen Übergang zwischen den beiden Geweben.

Verfolgen wir die feineren Vorgänge dieses Übergangs von dem erhaltenen Lebergewebe aus, so finden wir letzteres zunächst wenig verändert. Die Zellen sind von normaler Grösse, ihr Protoplasma zeigt die gewöhnliche gallige Färbung, die Kerne sind einfach, ohne auffällige Veränderungen. An einzelnen Stellen sind die Zellbalken durch dazwischen wucherndes Bindegewebe weiter auseinander gedrängt. Weiterhin gegen die Neubildung durchbricht diese Wucherung auch die Zellbalken und schliesst einzelne kurze Reihen von Zellen ab. Einzelne der letzteren zeigen dabei eine eigentümliche Veränderung. Sie sind auffallend gross, gequollen; ihr Protoplasma nimmt eine hellere Färbung an; die Kerne sind meist von der doppelten bis dreifachen Grösse der normalen Leberzellenkerne, von rundlicher, bläschenförmiger Gestalt. Im

weiteren finden wir dann diese im ganzen noch den Leberzellen gleichenden Zellen dicht aneinander gedrängt zu grösseren unregelmässigen Haufen, umgeben von feinen Bindegewebsfasern. Ihr Protoplasma hellt sich mehr und mehr auf; in manchen Zellen scheinen doppelte Kerne vorhanden zu sein, kleiner als die eben erwähnten, doch beträchtlich grösser wie die Leberzellenkerne, in anderen sieht man Reste abgelaufener Kernteilungen. Schliesslich treffen wir derartige Zellenkomplexe, die sich von den benachbarten ausgebildeten Krebsalveolen nach Form und Färbung der Zellen kaum mehr unterscheiden.

Es sind die Befunde an diesen Übergangsstellen wohl nicht anders zu deuten, als dass hier eine direkte Umwandlung der Leberzellen in Krebszellen stattfindet. Die von dem Bindegewebe abgeschnürten Zellgruppen geraten in Wucherung. Die Zellen, samt den in ihnen enthaltenen Kernen, vergrössern sich und erleiden gleichzeitig eine eigentümliche Umwandlung, kenntlich durch die starke Aufhellung ihres Protoplasma. Durch mannigfache Kernteilung und Zellvermehrung gehen aus diesen modificirten Leberzellen von Bindegewebe umschlossene Zellhaufen hervor, welche durch fortgesetzte Wucherung sich zu fertigen Krebsalveolen gestalten.

Der in unserem Falle gemachte Befund zeigt im wesentlichen viel Übereinstimmung mit den früheren, oben angeführten Beobachtungen, insofern es sich auch bei diesen um eine mehr oder weniger direkte Umwandlung der Leberzellen in Krebszellen handelte. Nur konnte ich, wie auch Perls in seinem Falle, nicht die von einigen Autoren als Vorläufer der Krebszellenentwicklung beschriebenen »Protoplasmamassen« oder »Riesenzellen« nachweisen.

Interessant ist in unserem Falle, dass neben dem vollentwickelten Krebstknötchen und den eben besprochenen Bildungsstätten von Krebsgewebe noch eine andere Art von Geschwulstbildung, von adenomartigem Bau, in der Leber auftritt, die unzweifelhaft ebenfalls zu der Krebsbildung in Beziehung steht. Es handelt sich dabei nicht um die gewöhnlich beschriebenen Formen von Leberadenom, von dem Bau schlauchförmiger Drüsen, deren epitheliale Auskleidung in manchen Fällen den Epithelien der feinen Gallengänge, in anderen den Leberzellen selbst gleicht. Vielmehr bestehen die verschieden grossen, meist rundlichen Knötchen dieser Neubildung aus dicht aneinander gelagerten Zellsträngen, die zu-

weilen noch eine ähnliche Anordnung wie die eigentlichen Leberzellenbalken besitzen, zum Teil aber in kleinen Gruppen von sehr feinen Bindegewebszügen umschlossen sind. Die Zellen selbst sind den ausgebildeten Leberzellen ähnlich, aber kleiner wie diese, sehr zart, und enthalten nicht das Gallenpigment der letzteren. Mit dem Lebergewebe stehen diese Knötchen, wie die Krebsknoten, an einzelnen Stellen noch im Zusammenhang, während sie im allgemeinen eine festere bindegewebige Abgrenzung zeigen. Es machen diese Tumoren den Eindruck, als ob es sich um junges, frisch entwickeltes Lebergewebe handelt. An einzelnen Stellen dieser Knötchen, besonders an der Periferie derselben, sieht man nun, wie ihre Zellen ebenfalls unter Vergrösserung ihrer Kerne und Protoplasmamasse in solide schlauchförmige Bildungen übergehen, welche ganz den Charakter der Krebsalveolen haben. Wir müssen hiernach annehmen, dass auch diese adenomartigen Bildungen durch atypische Wucherung ihrer Zellen zur Entwicklung des Krebses beigetragen haben.

Was nun die Frage nach der Ursache der Krebsentwicklung betrifft, so möchte ich dieselbe auch in diesem Falle in der kirrhotischen Bindegewebswucherung suchen, die ja nach dem Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung zweifellos in ausgedehntem Masse vorhanden ist. Ich schliesse mich dabei der Ansicht des Herrn Professor Dr. Heller[1]) an, welcher in Bezug auf den ätiologischen Zusammenhang zwischen der Kirrhose und dem primären Leberkrebs annimmt, dass die schliesslich zur Krebsbildung führenden Wucherungsvorgänge an den Leberzellen ursprünglich als ein Versuch der Regeneration von Lebergewebe an Stelle des durch die Bindegewebswucherung massenhaft zu Grunde gegangenen aufzufassen seien. Eine gleiche Bedeutung würde in dem vorliegenden Falle ausserdem noch den erwähnten adenomartigen Bildungen zukommen. Allerdings bleibt dabei die Ursache der schliesslichen Umwandlung dieses gewucherten Gewebes im Krebsgewebe noch unaufgeklärt.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, dem Herrn Professor Dr. Heller, für die Überlassung der Arbeit und die gütige Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

[1]) Mündliche Mitteilung.

Vita.

Ich, Otto Nölke, evangelischer Confession, bin geboren zu Hannover am 31. Januar 1867. Ich besuchte das Kaiser Wilhelms-Gymnasium zu Hannover, an dem ich Ostern 1885 das Maturitätsexamen bestand. Ich studirte in Leipzig, Freiburg i. B. und Kiel, wo ich Ostern 1889 das Tentamen physicum, am 18. März 1893 das medicinische Staatsexamen und am 20. März 1893 das Rigorosum bestand. Meiner Dienstpflicht mit der Waffe genügte ich im W.-S. 1889/90 zu Hannover, ebendaselbst diente ich als einjährig-freiwilliger Arzt bezw. Unterarzt der Reserve vom 1. Oktober 1893 bis 12. Mai 1894.